

# EVALUACIÓN ANTINOCICEPTIVA DEL ÁCIDO 2-ANGELOIL DIHIDROTUCUMANOICO

Ana Karen Avila Venegas <sup>1</sup>, Ángel Josabad Alonso Castro <sup>2</sup>

<sup>1</sup> [Químico farmacéutico biólogo, Universidad de Guanajuato] | [kar13abril@hotmail.com]

<sup>2</sup> [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Guanajuato, Universidad de Guanajuato] [angeljosabad@ugto.mx]

## Resumen

**Introducción:** *Gymnosperma glutinosum* (Spreng.) Less (Asteraceae) es una especie vegetal usada para tratar úlceras, diarrea y el reumatismo. Recientemente se aisló de esta especie el diterpeno ácido 2-angeloil dihidrotucumanoico (GGADTA).

**Objetivos:** Evaluar la actividad antinociceptiva del GGADTA a través de dos modelos *in vivo*. **Metodología:** Se emplearon dos modelos de experimentación: la prueba del ácido acético y el modelo de la formalina. El GGADTA se administró a dosis de 25, 50 y 100 mg/kg. **Resultados:** El compuesto mostró una actividad superior en el modelo de la formalina con respecto al modelo del ácido acético. **Conclusiones:** Los resultados demostraron la efectividad del GGADTA como agente antinociceptivo.

## Abstract

**Introduction:** *Gymnosperma glutinosum* (Spreng) Less (Asteraceae) is a plant species used to treat ulcers, diarrhea and rheumatism. The diterpene acid 2-angeloil dihidrotucumanoico (GGADTA) was recently isolated from this plant.

**Objectives:** To evaluate the antinociceptive activity GGADTA through two models *in vivo*. **Methodology:** acetic acid test and formalin model, two experimental models were used. The GGADTA was administered at doses of 25, 50 and 100 mg / kg. **Results:** This compound showed a higher activity in the formalin model, compared to the acetic acid model. **Conclusions:** The results demonstrated the effectiveness of GGADTA as an antinociceptive agent.

## Palabras Clave

*Gymnosperma*; ácido 2-angeloil dihidrotucumanoico; antinociceptivo; reumatismo; neurogénico.

## INTRODUCCIÓN

### *Gymnosperma glutinosum*

*Gymnosperma glutinosum* (Spreng.) Less (Asteraceae) es una planta que se encuentra distribuida en el noreste de México; se utiliza tradicionalmente para el tratamiento de la diarrea, úlceras y el reumatismo.<sup>1</sup> Sus nombres populares son: tatalencho (Edo. De México, Nuevo León y Durango), Zazal (Puebla) Popote (Tlaxcala), Escobilla (Oaxaca). Es un subarbolito de 1 a 2 m de alto, erecto, sin vellosidades con la superficie brillante y pegajosa, tallos más o menos ramificados, hojas en forma de lanceta de 1 a 8.5 cm de largo y de 1 a 9 mm de ancho, de borde entero, las flores se disponen en cabezuelas numerosas.<sup>2</sup>

Previamente se informó que dos nuevos diterpenos: el ácido ent-dihidrotucumanoico y el ácido 2-angeloil ent-dihidrotucumanoico (GGADTA), junto con la pinocembrina, se aislaron de las partes aéreas de *Gymnosperma glutinosum*. Sus estructuras fueron elucidadas por métodos espectroscópicos combinados con el análisis de difracción de rayos X. Sin embargo, estos compuestos aun carecen de evaluación de sus actividades farmacológicas.<sup>3</sup>

Por lo cual, en este estudio se evaluó el efecto antinociceptivo *in vivo* que tiene el GGADTA usando los modelos del ácido acético y de la formalina.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Reactivos

El compuesto se proporcionó por el doctor Marco Martín González Chávez de la UASLP.

Se empleó Naproxeno sódico de la farmacéutica de Tripharma.

### Animales de experimentación

Se utilizaron ratones machos de la cepa Balb/c con un peso entre 25- 35 g. Dichos animales fueron asignados al azar en los distintos grupos, se mantuvieron con dieta comercial y agua *ad libitum*, se colocaron en un ambiente climatizado de  $22 \pm 1$  °C y se mantuvieron mediante un cronómetro en ciclos de 12 h de luz y oscuridad. Los experimentos se realizaron siguiendo los lineamientos establecidos en la NOM 062-ZOO-1999 y los estándares éticos para experimentos que involucran dolor en animales.<sup>4</sup>

### Actividad Antinociceptiva

#### Test del ácido acético

Este modelo consiste en la inducción de contorsiones abdominales en el ratón mediante la inyección intraperitoneal de ácido acético al 1% (V/V).<sup>4</sup> Se formaron 5 grupos de ratones (n=8 para cada grupo). El GGADTA se administró en dosis de 25, 50 y 100 mg/kg p.o., El grupo control de ratones recibieron solución salina. Como control positivo se usó naproxeno a 100 mg/kg p.o. Todos los tratamientos se administraron 60 min antes de la inyección de AcH.

Después de la administración del ácido acético se contaron el número de contorsiones en todos los grupos de animales durante 30 min. Se calculó el porcentaje de inhibición mediante la reducción en el número de contorsiones en los grupos tratados respecto al grupo control.

#### Test de la formalina

Se formaron 5 grupos de ratones (n=8 para cada grupo). El GGADTA se administró en dosis de 25, 50 y 100 mg/kg p.o., El grupo control de ratones recibieron solución salina. Como control positivo se usó naproxeno a 100 mg/kg p.o. Todos los tratamientos se administraron 60 min antes de la inyección con formalina.

Se indujo el estímulo doloroso por la inyección de 30  $\mu$ l de formalina al 3% en la pata trasera derecha del ratón. En el modelo se distinguen dos fases: Fase 1, indicativa de dolor neurogénico (primeros 15 min) y

Fase 2, indicativa de dolor inflamatorio (15 a 30 min después de la administración de la formalina) <sup>5</sup>

El tiempo total de cada experimento fue de 30 min. Para la evaluación de ambas fases, se midió con un cronómetro el tiempo acumulado en seg durante el cual el animal se lame la pata.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el modelo del ácido acético, el GGADTA produjo la mayor inhibición del dolor (79.27%) a dosis de 25 mg/kg (Tabla 1). Con las dosis de 50 y 100 mg/kg del compuesto se observó que la inhibición fue de 48.86% y 45.35%, respectivamente, lo cual indica que la menor dosis fue la más efectiva.

Tabla 1. Efecto analgésico del compuesto *Ácido 2-angeloil dihidrotucumanoico*. Test de contorsiones inducidas por ácido acético.

Grupo	Dosis (mg/kg)	Inhibición del dolor (%)
Control	-----	-----
Compuesto GGADTA	<b>25</b>	<b>79.27 ± 4.60</b>
	50	48.86 ± 5.39
	100	45.35 ± 3.83
Naproxeno	100	77.40 ± 0.82

En la prueba de la formalina, con la dosis de 25 mg/kg del GGADTA se observó que la inhibición es mayor en la Fase 1 (dolor neurogénico), (Tabla 2) sin embargo, la dosis que presentó una mayor inhibición en la Fase 2 (dolor de tipo inflamatorio) fue la de 50 mg/kg, con una inhibición del 69.77%. (Tabla 3)

Tabla 2. Efecto analgésico de la Fase 1 del compuesto *Ácido 2-angeloil dihidrotucumanoico*. Test de la formalina en ratón.

Grupo	Tiempo de lamidas (seg)	
	Fase 1	Inhibición del dolor (%)
Control	50.71	-----
Comp. GGADTA		
<b>25 mg/kg</b>	<b>32.00</b>	<b>36.9 ± 2.72</b>
50 mg/kg	48.00	5.35 ± 4.09
100 mg/kg	67.17	0
NPX 100 mg/kg	16.71	67.05 ± 2.45

Tabla 3. Efecto analgésico de la Fase 2 del compuesto *Ácido 2-angeloil dihidrotucumanoico*. Test de la formalina en ratón

Grupo	Tiempo de lamidas (seg)	
	Fase 2	Inhibición del dolor (%)
Control	109.16	-----
Comp. GGADTA		
<b>25 mg/kg</b>	41.71	61.80 ± 5.60
<b>50 mg/kg</b>	<b>33.00</b>	<b>69.77 ± 4.52</b>
100 mg/kg	69.17	36.64 ± 4.34
NPX 100 mg/kg	26.57	75.66 ± 4.16

### Discusión:

Se evaluó la actividad antinociceptiva del compuesto ácido 2-angeloil ent-dihidrotucumanoico, mediante dos modelos: Test del Ácido Acético y Test de Formalina. En el modelo del ácido acético, se observó que la mejor dosis

para la inhibición de dolor fue la de 25 mg/kg, con un 79.27%. Esta actividad antinociceptiva fue muy similar a la obtenida con el naproxeno 100 mg/kg. De manera similar, en la fase 2 del modelo de la formalina, la actividad antinociceptiva de GGADTA 25 y 50 mg/kg fue muy similar a la obtenida con respecto al naproxeno 100 mg/kg (75.6%). Esto refleja la eficacia del compuesto para inhibir la fase proliferativa de la inflamación.

## CONCLUSIONES

Los modelos que se emplearon en este estudio, constituyen un sistema de evaluación del efecto antinociceptivo del compuesto GGADTA. Además, con los resultados obtenidos se confirma la eficacia que dicho compuesto presenta, tanto para el modelo del ácido acético, como para el modelo formalina, dándonos en ambos, un porcentaje de inhibición de más del 50%. El GGADTA presenta una marcada actividad antinociceptiva. Dicha actividad también se podría evaluar en otros modelos de dolor como la placa caliente.

## AGRADECIMIENTOS

Se hace un respectivo agradecimiento al Dr. Ángel Josabad Alonso Castro, al Dr. Juan Ramón Zapata Morales y al Dr. Marco Martín González Chávez de la USLP. Así como también, a la Facultad de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato por el apoyo en la realización de este trabajo.

## REFERENCIAS

- 1) Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Hecho en México. 2009 © D.R.
- 2) Plantas Medicinales. Volumen 1. Fecha de consulta: 09 de julio del 2015.
- 3) Martínez, R. Calderón, J.S. Toscano, R. A., Valle-Aguilera, L., Mendoza-Candelaria, H. M. 19 April 1994, Ent-neoclerodane diterpenes from *Gymnosperma glutinosum*. *Phytochemistry*. Volume 35, Issue 6, Pages 1505-1507.
- 4) Zimmerman, M., 1983. Ethical guidelines for investigations on experimental pain in conscious animals. *Pain* 16, 109.
- 5) Miño, J. Susana Gorzalczany, S., Moscatelli, V., Ferraro, G., Acevedo, C. & Hnatyszyn, O. \* (2002) Actividad Antinociceptiva y Antiinflamatoria de *Erythrina crista-galli* L. ("Ceibo") *Acta Farm. Bonaerense* 21 (2): 93-3.